Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Über die Tubulusepithelhöhe bei nephrotischem Syndrom in Abhängigkeit von interstitieller Fibrose.

Vergleichende morphometrische Untersuchungen bei perimembranöser und mesangioproliferativer Glomerulonephritis.

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
RENATE BETZLER, geb. Dresen
aus Tuttlingen

1984

UNIV.
LIBRARY
NOTTM.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Über die Tubulusepithelhöhe bei nephrotischem Syndrom in Abhängigkeit von interstitieller Fibrose.

Vergleichende morphometrische Untersuchungen bei perimembranöser und mesangioproliferativer Glomerulonephritis.

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
RENATE BETZLER, geb. Dresen
aus Tuttlingen

1984

Dekan:	Professor Dr. med. M. Siess
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. A. Bohle
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. T. Risler

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinem Vater † und meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Professor Dr. med. A. Bohle danke ich sehr herzlich für die Stellung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. Th. Riemenschneider danke ich sehr für die Anleitung und hilfreiche Beratung.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	4
Statistische Methoden	8
Ergebnisse	10
Diskussion	15
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	22

Einleitung

Bei dem Versuch, histologische Merkmale und klinische Daten bei Nierenerkrankungen zu korrelieren, fanden RISDON et al. (1968) und SCHAINUCK et al. (1970), dass tubuläre und interstitielle Veränderungen die Ausscheidungsfunktion der Niere stärker beeinflussen als glomeruläre Läsionen.
Durch morphometrische Untersuchungen bei verschiedenen glomerulären Erkrankungen haben insbesondere BOHLE et al. (1977 a-c), FISCHBACH et al. (1977) und RIEMENSCHNEIDER et al. (1980) gezeigt, dass der Grad der Niereninsuffizienz von interstitiellen Veränderungen unabhängig von der Schwere der glomerulären Schädigung bestimmt wird. Sie fanden eine enge Korrelation zwischen der Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums und der Beeinträchtigung der Glomerulumfunktion, gemessen als Erniedrigung der Kreatinin-Clearance oder Anstieg der Serumkreatininkonzentration.
Bei der Frage nach der Beziehung zwischen Nierenfunktion und Struktur sind auch tubuläre Veränderungen zu berücksichtigen. MACKENSEN-HAEN et al. (1981) und v. GISE et al. (1981) konnten bei einem Kollektiv überwiegend entzündlich glomerulärer Erkrankungen bzw. bei der Nierenamyloidose eine Atrophie der proximalen Hauptstücke mit zunehmender Niereninsuffizienz nachweisen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welche Veränderungen der Tubuli bei nephrotischem Syndrom auftreten in Abhängigkeit von der Ausscheidungsfunktion der Niere und von interstitieller Fibrose. Der Einfluss tubulo-interstitieller Veränderungen auf das nephrotische Syndrom soll aufgezeigt werden.

Wir haben zwei verschiedene Glomerulonephritisformen untersucht, deren wesentlicher Unterschied in der Ausbildung eines nephrotischen Syndroms bestand:

1. Die perimembranöse Glomerulonephritis, von HABIB (1973) als extramembranöse Glomerulonephritis und von EHRENREICH und CHURG (1968) als membranöse Nephropathie bezeichnet, wird nach der Klassifikation von BOHLE (1976) zu den diffusen Glomerulonephritiden der Gruppe II gezählt. Das führende klinische Syndrom dieser Gruppe ist ein nephrotisches Syndrom, das mit einer Häufigkeit von ca. 70 % auftritt. Bei allen von uns untersuchten Fällen bestand zur Zeit der Biopsie ein nephrotisches Syndrom.
   Die perimembranöse GN ist gekennzeichnet durch eine diffuse Verdickung der glomerulären Kapillarwände durch Ablagerung von Immunkomplexen an der Aussenseite (subepithelial) der Basalmembran. Als Reaktion der basalmembranproduzierenden Deckzellen bilden sich zwischen den Immunpräzipitaten spitze Vortreibungen der Basalmembran, die allmählich die Ablagerungen umgeben und inkorporieren. Mit Hilfe versilberter Semidünnschnitte, durch Immunfluoreszenzmethoden oder Elektronenmikroskopie lassen sich diese Basalmembranveränderungen darstellen und nach EHRENREICH und CHURG (1968) und GÄRTNER et al. (1977) in vier Stadien einteilen. (I - beginnende Spikesbildung, II - deutliche Spikesbildung, III - Immunpräzipitate werden umhüllt von Basalmembranmaterial, IV - die Basalmembran ist teilweise noch verdickt, daneben gibt es Abschnitte, in denen sie zur Abheilung gekommen ist.)

2. Die mesangioproliferative Glomerulonephritis, von HABIB (1973) als pure mesangioproliferative, von KINCAID-SMITH und HOBBS (1972) als diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis bezeichnet, wird zur Glomerulonephritis-Gruppe I gerechnet, bei der ein nephrotisches Syndrom nur selten beobachtet wird. In dem von uns untersuchten Kollektiv wies kein Patient ein nephrotisches Syndrom auf.

Für die mesangioproliferative GN ist eine Proliferation der Mesangiumzellen charakteristisch. Die glomerulären Kapillarwände sind zart, die Kapillarlumina offen.
Ein Übergang in Glomerulonephritiden der Gruppe II erfolgt gewöhnlich nicht.

Material und Methode

Aus der grossen Zahl von Nierenbiopsien des Nierenregisters des pathologischen Instituts wurden 38 Nierenbiopsien von Patienten mit der Diagnose einer perimembranösen Glomerulonephritis der Stadien I - IVa nach EHRENREICH und CHURG (1968) und GÄRTNER et al. (1977) ausgewählt.
Eine genaue Bestimmung des Stadiums war bei etwa der Hälfte der Fälle an nach Movat versilberten Semidünnschnitten erfolgt.

Auswahlkriterien waren:

1. Ein zur Zeit der Biopsie bestehendes nephrotisches Syndrom.

2. Eine hyalintropfige Eiweissspeicherung in einem Teil der Tubulusepithelzellen im Nierenrindenbereich, wobei eindrucksmässig mehr als ein Drittel des Zellvolumens mit Eiweisstropfen angefüllt war.

Als Vergleichsgruppe dienten 46 Nierenbiopsien von Patienten mit der Diagnose einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis der Schweregrade geringgradig, mittelschwer und schwer.

Kriterien für die Auswahl waren:

1. Kein nephrotisches Syndrom.
2. Keine oder nur geringe Proteinurie.
3. Keine Eiweissspeicherung der Tubulusepithelzellen.

In beiden Kollektiven wurden Biopsien von Patienten mit normalen und erhöhten Serumkreatininwerten (bis 3,7 mg/100 mℓ) zur Zeit der Biopsie berücksichtigt. Keiner der untersuchten Fälle zeigte klinische oder histologische Zeichen eines akuten Nierenversagens auf (BOHLE et al.

1977).
Die verfügbaren klinischen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Das Biopsiematerial wurde in 4 %igem phosphatgepuffertem Formalin (pH 7,4) fixiert und in Paraffin eingebettet. Paraffinschnitte von 5 - 8 µm Dicke wurde durch Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) gefärbt.
Jede Gewebeprobe enthielt mindestens fünf Glomerula.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung wurden zwei morphometrische Methoden angewandt:

1. Tubulometrie:

Ein auf einer Digitizer-Platte (Fa. Summagraphics, Typ Bit Pad One) beweglicher Cursor, ein Lichtpunkt, wurde mittels einer Prismenröhre in ein Lichtmikroskop eingeblendet. Cursor und Digitizer-Platte waren an den Mikrocomputer 'Commodore PET 2001' mit dem Programm der Fa. MTS GmbH Tübingen angeschlossen.
Durch Anpunkten der Basalmembran eines Tubulus und der korrespondierenden freien Epitheloberfläche, bzw. der korrespondierenden Basalmembran im kleinsten Durchmesser, wurden Epithelhöhe und Tubulusdurchmesser von 15 periglomerulären proximalen Tubuli pro Fall im Nierenrindenbereich gemessen (Abbildungsmassstab 400:1). Mit grosser Genauigkeit konnten so absolute Längenmessungen durchgeführt werden.

2. Punktezählverfahren:

Zur Bestimmung des relativen Anteils des vom Interstitium eingenommenen Volumens wurde das Integrationsokular II der Fa. Zeiss benutzt, das ein Raster mit 100 Punkten im Blickfeld des Okulars besitzt.
Pro Biopsie wurden fünf Projektionsfelder zu je 100 Punkten im Nierenrindenbereich ausgezählt (Abbildungsmass-

stab 250:1). Es wurden nur Projektionsfelder ohne Glomerula, grössere Gefässe oder stark zellulär infiltrierte Bereiche berücksichtigt. Das relative Interstitiumvolumen wurde als Zahl der Rasterpunkte über dem interstitiellen Bindegewebe bestimmt, bezogen auf die Gesamtzahl der Punkte.

Ein Teil der Präparate wies leichte Fixationsartefakte, v.a. an den Tubulusepithelzellen (Rupturen des Bürstensaumes, Potozytose), auf. Artifizielle Veränderungen des Interstitiums waren dagegen nicht offensichtlich. Nach SITTE (1967) sind Schneide- und Präparationsartefakte bei der Bestimmung von Absolutwerten als Fehlerquellen zu beachten. Relativwerte werden jedoch i.a. dadurch nicht verfälscht. Eine Tubulusmessung wurde deshalb nur an einwandfrei fixierten Präparaten bei 36 Fällen mit diffuser membranöser und bei 33 Fällen mit mesangioproliferativer Glomerulonephritis durchgeführt, während die Messung des relativen Interstitiumvolumens an allen ausgewählten Fällen erfolgte.

Nephrotisches Syndrom:

Die Definition des nephrotischen Syndroms wurde nach den Richtlinien der WHO übernommen:
Proteinurie von mehr als 3 g/24 h, Gesamteiweisskonzentration im Serum unter 6 g/100 mℓ, Verminderung des Anteils der Albumine am Serumeiweiss unter 50 %.
Ödeme und Hypercholesterinaemie waren nicht obligatorisch.

Kreatinin:

Als Mass der Nierenfunktion wurde die Kreatininkonzentration im Serum zur Zeit der Biopsie herangezogen. Die Bestimmung war an den einzelnen Kliniken nach Standardmethoden erfolgt.
Als Normbereich wurden Werte von 0,5 - 1,2 mg/100 mℓ

Serum bei Frauen und Männern festgelegt.

Tabelle 1: Klinische Daten zur Zeit der Biopsie. (Die n-Zahlen differieren, da die Angaben zu den Patienten zum Teil nicht vollständig vorlagen.)

	Perimembranöse Glomerulonephritis	Mesangioproliferative Glomerulonephritis
Alter (Jahre)	50 ± 14	35 ± 15
Geschlecht m/w	1,9 : 1	1,4 : 1
nephrotisches Syndrom	100 %	0
Proteinurie (g/24 h)	12,1 ± 10,32 n = 36	0 - 1,6 max.
Serumeiweisskonzentration (g/100 mℓ)	4,84 ± 0,69 n = 35	6,72 ± 0,7 n = 20
Serumkreatininkonzentration (mg/100 mℓ)	1,62 ± 0,67 n = 38	1,31 ± 0,62 n = 46
Hypertonie > 160/95 mmHg (syst./diast.)	11 n = 27	16 n = 43

Statistische Methoden

Die Mittelwerte des Gesamtkollektivs wurden aus dem Mittelwert jedes Falles berechnet.
Als allgemeines Streuungsmass wurde die Standardabweichung angegeben.
Mittelwertvergleiche der annähernd Gauss-verteilten klinischen und morphologischen Parameter wurden mit dem t-Test nach Student (t-Test für gepaarte Mittelwerte) durchgeführt.
Es wurden Korrelationen zwischen morphometrischen, zwischen morphometrischen und klinischen, sowie zwischen klinischen Daten ermittelt.
Wir berechneten den Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten r_s zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen annährend normalverteilten Reihen.
Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz ermittelten wir die Werte t und die Irrtumswahrscheinlichkeit α aus dem t-Test. Als Signifikanzniveau galt für alle durchgeführten einseitigen Untersuchungen $\alpha \leq 0{,}05$.
Für die statistisch signifikanten Korrelationen wurden Regressionsgleichungen für lineare Funktionen nach der Methode der kleinsten Quadrate aufgestellt (SACHS 1974).

Die bei der statistischen Auswertung berücksichtigten Korrelationen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Korrelationen zwischen morphologischen und klinischen Parametern sowie statistische Analyse.

Korrelationen x	y	Perimembranöse GN r	t	α	Mesangioproliferative GN r	t	α
Epithelhöhe	Serumkreatininkonz.	-0,63	-4,68	<0,001*	-0,22	-1,25	>0,05
rel. interstit. Vol.	Epithelhöhe	-0,66	-5,16	<0,001*	-0,16	-0,87	>0,05
Tubulusdurchmesser	Epithelhöhe	0,41	2,61	<0,05*	-0,08	-0,46	>0,05
rel. interstit. Vol.	Tubulusdurchmesser	-0,42	-2,67	<0,05*	0,0	-0,01	>0,05
rel. interstit. Vol.	Serumkreatininkonz.	0,83	8,97	<0,001*	0,91	14,17	<0,001*
Serumeiweisskonz.	Serumkreatininkonz.	0,2	1,15	>0,05	-0,15	-0,66	>0,05
"	Epithelhöhe	-0,2	-1,16	>0,05	-0,26	-0,96	>0,05
"	rel. interstit. Vol.	0,3	1,84	>0,05	-0,14	-0,61	>0,05
Proteinurie	Serumkreatininkonz.	0,16	0,94	>0,05			
"	Epithelhöhe	0,15	0,84	>0,05			
"	rel. interstit. Vol.	0,01	0,06	>0,05			

r Rangkorrelationskoeffizient, t aus t-Test, α Irrtumswahrscheinlichkeit.
Für die mit * bezeichneten Korrelationen wurden Regressionsgleichungen aufgestellt.

Ergebnisse

Bei perimembranöser Glomerulonephritis (GN) mit nephrotischem Syndrom und hyalintropfiger Eiweissspeicherung finden wir das Epithel der proximalen Konvolute signifikant verbreitert gegenüber den Fällen mit mesangioproliferativer GN ohne nephrotisches Syndrom, wenn die Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie im Normbereich lag.
Der Mittelwertvergleich der Epithelhöhen beider Glomerulonephritiden zeigt einen statistisch hochsignifikanten Unterschied bei normaler Serumkreatininkonzentration (≦ 1,2 mg/100 mℓ), keinen signifikanten Unterschied dagegen bei erhöhten Kreatininwerten (> 1,2 mg/100 mℓ) Abb. 1).

Eine statistisch signifikante negative Korrelation besteht bei perimembranöser GN zwischen der Serumkreatininkonzentration als Parameter für die Nierenfunktion und der Tubulusepithelhöhe. D.h. mit zunehmender Niereninsuffizienz wird das Epithel der proximalen Hauptstücke flacher (Abb. 2).

Für die mesangioproliferative GN liess sich eine Signifikanz bei der Korrelation der Epithelhöhe mit dem Serumkreatinin nicht nachweisen.

Bei normaler Breite des Nierenrindeninterstitiums ist das Tubulusepithel bei perimembranöser GN mit nephrotischem Syndrom signifikant grösser als bei der Vergleichsgruppe ohne nephrotisches Syndrom. Ist das interstitielle Bindegewebe verbreitert so unterscheiden sich die Epithelhöhen der beiden untersuchten Kollektive nicht mehr signifikant (Abb. 3).

Die Normalwerte für den relativen Anteil des vom Interstitium eingenommenen Volumens wurden an Nierenbiopsien von Patienten mit normalen Serumkreatininwerten er-

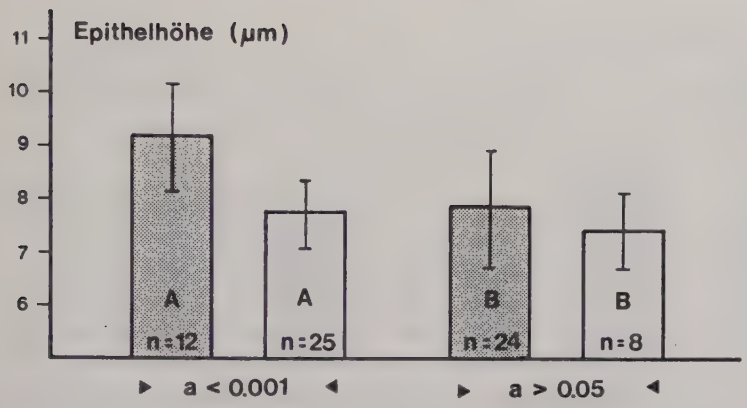


Abb. 1:
Perimembranöse Glomerulonephritis ▩ und mesangioproliferative Glomerulonephritis □
Mittelwertvergleich der Tubulusepithelhöhen bei normaler und bei erhöhter Serumkreatininkonzentration

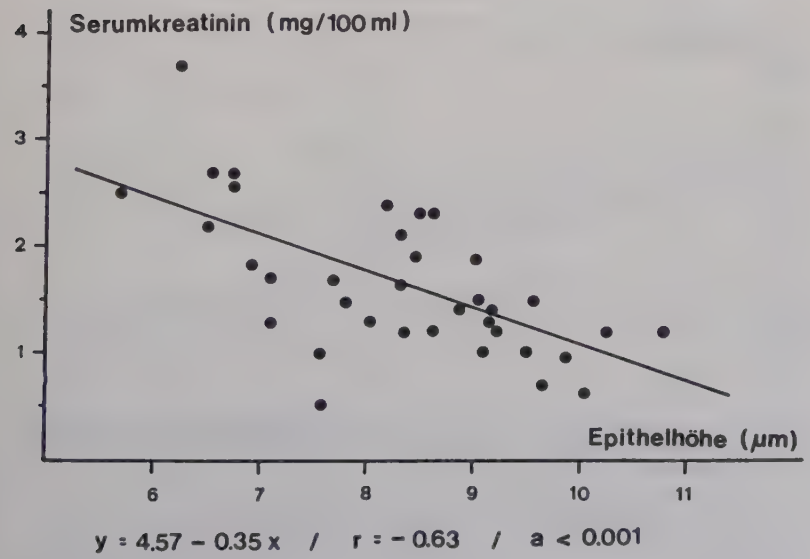


Abb. 2:
Perimembranöse Glomerulonephritis. Korrelation zwischen Epithelhöhe der proximalen Tubuli und Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie.

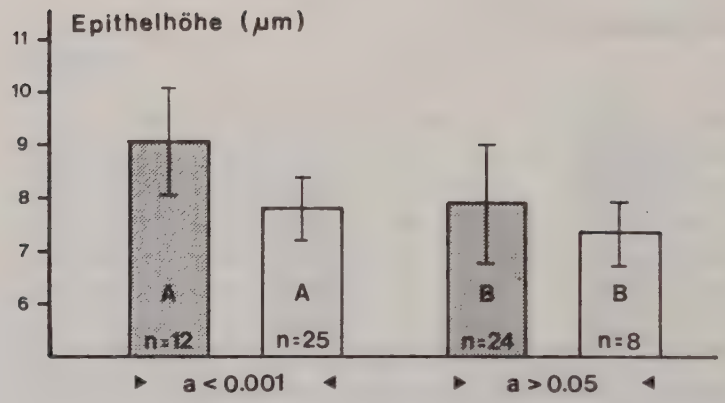


Abb. 3:
Perimembranöse Glomerulonephritis ▨ und mesangioproliferative Glomerulonephritis ▭
Vergleich der Mittelwerte der Epithelhöhen bei normalem und bei vermehrtem relativen Interstitiumvolumen.

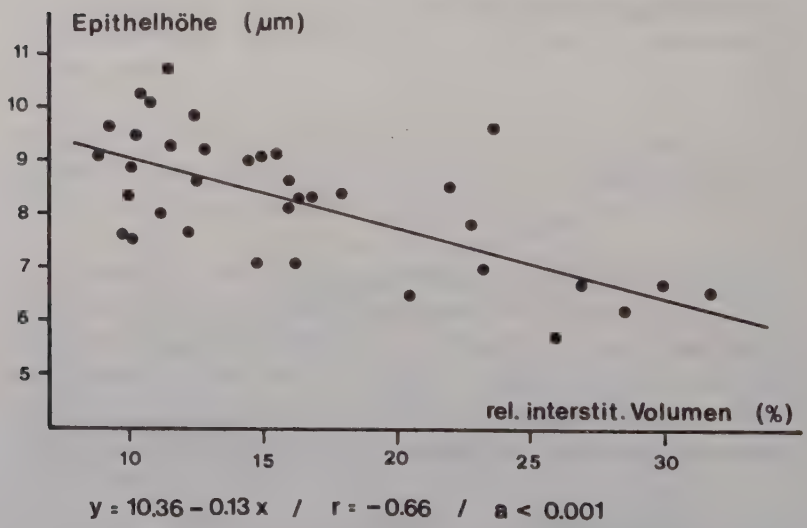


Abb. 4:
Perimembranöse Glomerulonephritis. Korrelation zwischen Tubulusepithelhöhe und relativem Interstitiumvolumen.

mittelt. Sie betragen 9 - 12 % Interstitiumanteil (bei perimembranöser GN 10,7 ± 1,2 rel.% und bei mesangioproliferativer GN 10,0 ± 1,3 rel.%).

Zwischen der Höhe des Tubulusepithels und dem relativen Interstitiumvolumen besteht bei perimembranöser GN eine statistisch signifikante negative Korrelation. Mit der Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums nimmt die Epithelhöhe der proximalen Hauptstücke ab (Abb. 4).

Eine signifikante Abhängigkeit der Epithelhöhe vom Interstitiumvolumen liess sich bei mesangioproliferativer GN nicht nachweisen.

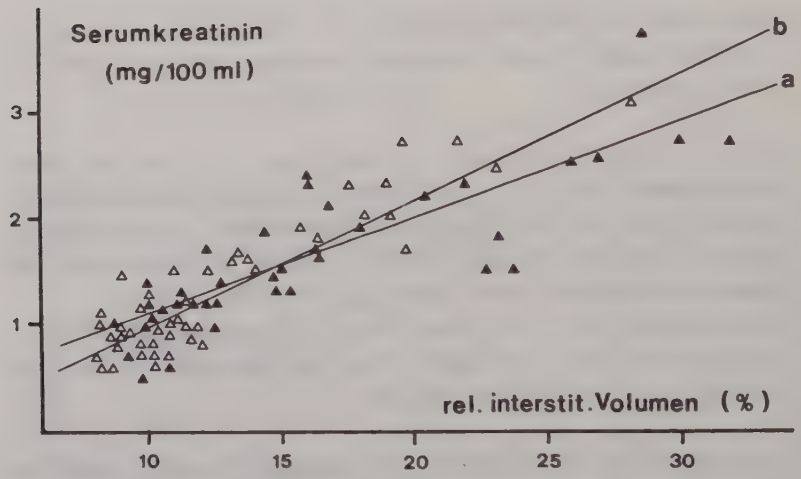
Bei perimembranöser GN besteht eine statistisch noch signifikante negative Korrelation zwischen Tubulusdurchmesser und relativem Interstitiumvolumen. Die zunehmende interstitielle Fibrose führt zu einer Verringerung des Gesamtquerschnitts der proximalen Tubuli.
Eine ebenfalls noch signifikante positive Korrelation liess sich hier zwischen dem Tubulusaussendurchmesser und der Epithelhöhe nachweisen.

Die Höhe des Tubulusepithels korreliert nicht mit der Proteinurie bzw. Serumeiweisskonzentration als Parameter für die Schwere des nephrotischen Syndroms.

Eine Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Proteinausscheidung oder die Proteinkonzentration im Serum.

Nicht statistisch signifikant sind auch die Korrelationen zwischen Serumkreatininkonzentration und Proteinurie sowie zwischen Kreatinin- und Eiweisskonzentration im Serum. Trotz Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate ist ein Rückgang der Proteinurie oder eine Normalisierung der Serumeiweisskonzentration nicht nachweisbar.

Bei perimembranöser wie bei mesangioproliferativer GN ist die Korrelation zwischen dem relativen Interstitiumvolumen und der Höhe der Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie statistisch signifikant positiv. Es besteht hier kein Unterschied zwischen den Glomerulonephritiden der Gruppe I und der Gruppe II (Abb. 5).



a) perimembranöse GN: $y = 0{,}21 + 0{,}09\,x$ / $r = 0{,}83$ / 0,001

b) mesangioprolif. GN: $y = -0{,}24 + 0{,}12\,x$ / $r = 0{,}91$ / 0,001

Abb. 5:

Korrelation zwischen relativem Nierenrindeninterstitiumvolumen und Serumkreatininkonzentration bei perimembranöser Glomerulonephritis ▲ und mesangioproliferativer Glomerulonephritis △

Diskussion

Der Vergleich zwischen perimembranöser Glomerulonephritis (GN) mit nephrotischem Syndrom und mesangioproliferativer Glomerulonephritis zeigt, dass das Epithel der proximalen Konvolute bei nephrotischem Syndrom signifikant verbreitert ist. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, d.h. wenn die Serumkreatininkonzentration normal und das Nierenrindeninterstitium nicht verbreitert ist. Die Höhe des Tubulusepithels korreliert dabei nicht mit der Schwere des nephrotischen Syndroms.

Diese Befunde stimmen überein mit Ergebnissen von SCHRADER und BÜRKLE (1983), die Fälle mit minimal proliferierender interkapillärer GN mit und ohne nephrotisches Syndrom untersuchten, welche zur Zeit der Biopsie normale Serumkreatininkonzentrationen aufwiesen. Sie fanden eine Epithelverbreiterung bei nephrotischem Syndrom unabhängig vom Ausmass der Proteinurie und unabhängig vom Auftreten hyaliner Tropfen im Zytoplasma.

Hauptursache des nephrotischen Syndroms bei perimembranöser GN ist eine Schädigung der glomerulären Filtrationsbarriere. Die erhöhte glomeruläre Durchlässigkeit für Plasmaproteine hat im proximalen Tubulus eine vermehrte Rückresorption und einen gesteigerten Abbau von Eiweiss zur Folge (STOLTE et al. 1979, MAACK et al. 1979). Wir nehmen an, dass die Vergrösserung der Tubulusepithelzellen Ausdruck dieser gesteigerten Zelleistung ist, im Sinne einer Arbeitshypertrophie. Funktionstüchtige Tubuluszellen scheinen in der Lage zu sein, sich an das vermehrte Angebot von glomerulär filtriertem Eiweiss bei nephrotischem Syndrom durch eine Steigerung der Reabsorption anzupassen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, als Folge einer Verbreiterung des Interstitiums, unterscheiden sich die

beiden untersuchten Glomerulonephritiden hinsichtlich der Tubulusepithelhöhe nicht mehr signifikant, obwohl das nephrotische Syndrom bei perimembranöser Glomerulonephritis unverändert persistiert. Wir schliessen daraus, dass die Adaptation der Tubuluszellen an das vermehrte Proteinangebot im Glomerulumfiltrat bei Niereninsuffizienz und den damit einhergehenden morphologischen Veränderungen nicht mehr möglich ist.

Vielmehr werden die Harnkanälchen mit zunehmender Fibrosierung des Nierenrindeninterstitiums und daraus resultierender Einschränkung der glomerulären Filtration atrophisch. Wir fanden bei perimembranöser GN eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen Epithelhöhe und Serumkreatininkonzentration bzw. Breite des Interstitiums. Die Messungen des Tubulusdurchmessers ergaben eine Verkleinerung auch des Tubulusgesamtquerschnitts mit zunehmender interstitieller Fibrose. Bei mesangioproliferativer GN zeigen die Epithelhöhen zwar eine Tendenz zur Abflachung mit Verbreiterung des Interstitiums, eine signifikante Korrelation ergab sich jedoch nicht; dies ist wahrscheinlich auf das zu kleine Kollektiv gut fixierter Fälle mit erhöhten Kreatininwerten bzw. verbreitertem Interstitium zurückzuführen (n = 8!).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen verschiedener Autoren, die auf die Bedeutung tubulo-interstitieller Veränderungen für die Nierenfunktion hinwiesen.
Mit Hilfe semiquantitativer Methoden kamen RISDON et al. (1968) bei Biopsien von Patienten mit 'persistierender Glomerulonephritis' zu dem Ergebnis, dass die glomeruläre Filtrationsrate stärker durch tubuläre als durch glomeruläre Veränderungen beeinflusst wird. Sie fanden eine enge Korrelation zwischen endogener Kreatinin-Clearance bzw. Serumkreatininkonzentration und einer Atrophie der Tubuli. STRIKER et al. (1970) und SCHAINUCK et al. (1970) konnten bei verschiedenen Nierenerkrankungen eine Ab-

hängigkeit der Nierenfunktion von interstitieller Fibrose und tubulärer Schädigung aufzeigen, wie auch eine enge Beziehung zwischen Interstitiumverbreiterung und Tubulusatrophie. Morphometrische Untersuchungen von MACKENSEN-HAEN et al. (1981) bei einem Patientenkollektiv mit überwiegend entzündlichen glomerulären Erkrankungen ergaben eine Atrophie der proximalen Tubuli mit zunehmender Breite des Interstitiums und Anstieg der Serumkreatininkonzentration. Dieselben Resultate erhielten MILEWSKI et al. (1983) bei verschiedenen Glomerulonephritiden, u.a. bei perimembranöser Glomerulonephritis.
Befunde von v. GISE et al. (1981) sprechen dafür, dass die Tubulusatrophie Folge einer chronischen Mangelernährung bei interstitieller Fibrose sein könnte. V. GISE und Mitarbeiter konnten am Beispiel der Nierenamyloidose zeigen, dass mit der Verbreiterung des Nierenrindeninterstitiums die Diffusionsstrecke zwischen intertubulären Kapillaren und Harnkanälchen zunimmt. Sie fanden ausserdem mit zunehmender tubulo-kapillärer Distanz eine Abnahme der hyalintropfigen Eiweissspeicherung trotz bestehenden nephrotischen Syndroms. Die Vergrösserung der Diffusionsstrecke bei interstitieller Nierenrindenfibrose führt zu einer Verschlechterung der Energieversorgung der Tubuluszellen durch die postglomerulären Kapillaren. Damit werden energieabhängige Transportprozesse, wie zum Beispiel die Proteinreabsorption, gehemmt (MAACK et al. 1979).

In Übereinstimmung mit v. GISE et al. (1981) und MILEWSKI et al. (1983) konnte bei der Korrelation der Serumkreatininkonzentration mit der Serumeiweisskonzentration und mit der Proteinurie keine Signifikanz nachgewiesen werden. Eine Einschränkung der glomerulären Filtration hat keine Rückbildung des nephrotischen Syndroms zur Folge. Die Ursache hierfür liegt in der mit der Interstitiumverbreiterung abnehmenden Rückresorptionskapazität der Tubuli für Proteine.

Die bereits aus früheren Untersuchungen (BOHLE et al. 1977 a-c, FISCHBACH et al. 1977, MACKENSEN-HAEN et al. 1981, RIEMENSCHNEIDER et al. 1981) bekannte Korrelation zwischen der Breite des Nierenrindeninterstitiums und der Höhe der Serumkreatininkonzentration zur Zeit der Biopsie konnte bestätigt werden. In hochsignifikanter Korrelation zur Verbreiterung des Niereninterstitiums erfolgt ein Serumkreatininanstieg. Dabei steigt die Kreatininkonzentration bei perimembranöser wie bei mesangioproliferativer Glomerulonephritis in gleichem Masse an, unabhängig vom Vorliegen eines nephrotischen Syndroms.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, dass die Schwere des nephrotischen Syndroms und der Grad der Niereninsuffizienz nicht nur von glomerulären Läsionen bestimmt wird, sondern in hohem Masse auch von interstitiellen und daraus resultierenden tubulären Veränderungen.
Wenn die Epithelzellen der proximalen Konvolute nicht durch interstitielle Fibrosierung in ihrer Funktion gestört sind, scheinen sie in der Lage zu sein, sich an ein chronisches hohes Proteinangebot durch eine gesteigerte Reabsorption anzupassen. Ohne diese Adaptationsfähigkeit der Tubulusepithelien würden die Patienten mit nephrotischem Syndrom, die normale Serumkreatininspiegel aufweisen, noch grössere Proteinmengen ausscheiden.
Die mit der Interstitiumverbreiterung zunehmende tubulukapilläre Distanz führt zu einer Mangelversorgung der Tubuli mit Atrophie und Funktionseinschränkung. Energieabhängige Transportprozesse wie die Protein- und Natrium-Reabsorption werden gehemmt. Die verminderte Na^+-Rückresorption könnte über den tubulo-glomerulären Feedback-Mechanismus (THURAU und SCHNERMANN, 1965) zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führen. Die abnehmende tubuläre Rückresorptionskapazität für Proteine ist Ursache für das Fortbestehen eines nephrotischen Syndroms trotz reduzierter GFR.
Die interstitielle Fibrose könnte die glomeruläre Filtra-

tion und die Proteinurie auch über folgenden pathophysiologischen Mechanismus beeinflussen: Die Einengung der postglomerulären Kapillaren durch die interstitielle Fibrose bedingt eine Widerstandserhöhung im Kapillarbereich. Dies führt zu einer Verlangsamung des glomerulären Blutflusses mit nachfolgendem Kreatininanstieg. Gleichzeitig kommt es zur Erhöhung des effektiven Filtrationsdrucks in den Glomerulumkapillaren mit verstärkter Proteinfiltration.

Zusammenfassung

Es wurden Nierenbiopsien von 38 Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis und 46 Patienten mit mesangioproliferativer Glomerulonephritis morphometrisch untersucht. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Glomerulonephritisformen bestand in der Ausbildung eines nephrotischen Syndroms.
Die Korrelation der morphologischen und klinischen Daten und ein Vergleich der beiden Patientenkollektive führte zu folgenden Resultaten:

1. Bei nephrotischem Syndrom ist das Epithel der proximalen Konvolute signifikant verbreitert gegenüber Fällen ohne nephrotischem Syndrom, wenn die Ausscheidungsfunktion der Niere, gemessen mit Hilfe der Serumkreatininkonzentration, nicht eingeschränkt und das Niereninterstitium nicht verbreitert ist.
   Ist die Nierenfunktion eingeschränkt, d.h. ist die Serumkreatininkonzentration erhöht oder das interstitielle Bindegewebe vermehrt, so unterscheiden sich die Epithelhöhen der beiden Glomerulonephritiden nicht mehr signifikant.

2. Mit zunehmender Interstitiumverbreiterung und mit Anstieg der Serumkreatininkonzentration werden die Tubulusepithelzellen atrophisch.

3. Mit fortschreitender interstitieller Fibrose und mit Abnahme der Tubulusepithelhöhe geht eine Verkleinerung des Tubulusaussendruchmessers einher.

4. Zwischen der Schwere des nephrotischen Syndroms und morphologischen Veränderungen der proximalen Tubuli bzw. des Interstitiums bestehen keine signifikanten Korrelationen.
   Die Epithelschwellung ist unabhängig vom Aussmass der Proteinausscheidung. Die Atrophie der Tubulus-

ephithelzellen und die Zunahme der interstitiellen Fibrose führen nicht zu einer Verstärkung des nephrotischen Syndroms.

5. Die Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, gemessen an der Höhe der Serumkreatininkonzentration, hat keinen statistisch signifikanten Rückgang der Proteinurie und keine Normalisierung der Serumeiweisskonzentration zur Folge. Trotz zunehmender Niereninsuffizienz zeigt das nephrotische Syndrom keine Tendenz zur Rückbildung.

6. Mit zunehmender Fibrosierung des Nierenrindeninterstitiums geht eine Kreatininerhöhung, d.h. eine Einschränkung der Glomerulumfunktion, einher. Diese Abhängigkeit besteht ohne Unterschied bei Fällen mit und ohne nephrotischem Syndrom.

Aus diesen Ergebnissen leiten wir folgende Schlussfolgerungen ab: Bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms hypertrophieren die Tubulusepithelzellen als Reaktion auf das bei glomerulären Erkrankungen vermehrt filtrierte Protein. Bei interstitieller Fibrose und damit einhergehender Mangelversorgung der Tubuli ist diese Arbeitshypertrophie nicht mehr möglich. Die Harnkanälchen werden atrophisch und ihre Rückresorptionskapazität für Proteine nimmt ab. Daher kommt es bei zunehmender Fibrosierung des Nierenrindeninterstitiums, trotz Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, nicht zu einer Rückbildung des nephrotischen Syndroms.

Literaturverzeichnis

BOHLE, A., GLOMB, D., GRUND, K.E., MACKENSEN, S.: Correlations between relative interstitial volume of the renal cortex and serum creatinine concentration in minimal changes with nephrotic syndrome and in focal sclerosing glomerulonephritis. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 376, 221-232, 1977 a

BOHLE, A., GRUND, K.E., MACKENSEN, S., TOLON, M.: Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 373, 15-22, 1977 b

BOHLE, A., BADER, R., GRUND, K.E., MACKENSEN, S., NEUNHOEFFER, J.: Serum creatinine concentration and renal interstitial volume. Analysis of correlations in endocapillary (acute) glomerulonephritis and in moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 375, 87-96, 1977 c

BOHLE, A., EICHENSEHER, N., FISCHBACH, H., NEILD, G.H., WEHNER, H., EDEL, H.H., LOSSE, H., RENNER, E., REICHEL, W., SCHÜTTERLE, G.: The different forms of glomerulonephritis. Morphological and clinical aspects, analyzed in 2500 patients. Klin. Wschr. 54, 59-73, 1976

EHRENREICH, Th., CHURG, J.: Pathology of membranous nephropathy. Path. Ann. 3, 145-168, 1968

FISCHBACH, H., MACKENSEN, S., GRUND, K.E., KELLNER, A., BOHLE, A.: Relationship between glomerular lesions, serum creatinine and interstitial volume in membrano-proliferative glomerulonephritis. Klin. Wschr. 55, 603-608, 1977

GÄRTNER, H.V., WATANABE, T., OTT, V., ADAM, A., BOHLE, A., EDEL, H.H., KLUTHE, R., RENNER, E., SCHELER, F., SCHMÜLLING, R.M., SIEBERTH, H.G.: Correlations between morphologic and clinical features in idiopathic perimembranous glomerulonephritis. Curr. Top. Pathol. 65, 1-29, 1977

v. GISE, H., v. GISE, V., STARK, B., BOHLE, A.: Nephrotic syndrome and renal insufficiency in association with amyloidosis - correlation between structure and function. Klin. Wschr. 59, 75-82, 1981

HABIB, R.: Classification of glomerulonephritis based on morphology. In: Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment. Part I. Eds. Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., and Becker, E.L.. John Wiley and Sons, New York 1973

KINCAID-SMITH, P. and HOBBS, J.B.: Glomerulonephritis. A classification on morphology with comments on the significance of vessel lesions. Med. J. Aust. 2, 1397-1403, 1972

MAACK, T., JOHNSON, V., KAU, S.T., FIGUEIREDO, J., SIGULEM, D.: Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: A review. Kidney Int. 16, 251-270, 1979

MACKENSEN-HAEN, S., BADER, R., GRUND, K.E., BOHLE, A.: Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of the proximal tubules and impairment of the glomerular filtration rate. Clin. Nephrol. 15, 167-171, 1981

MILEWSKI, Ch., KÖNIG, M.; GISE, H. v., BOHLE, A.: Clinical and morphological aspects of nephrotic syndrome in perimembranous, focally sclerosing and membrano-proliferative glomerulonephritis. Klin. Wschr. 61, 493-497, 1983

RIEMENSCHNEIDER, Th., MACKENSEN-HAEN, S., CHRIST, H., BOHLE, A.: Correlation between endogenous creatinine clearance and relative interstitial volume of the renal cortex in patients with diffuse membranous glomerulonephritis having a normal serum creatinine concentration. Lab. Invest. 43, 145-149, 1980

RISDON, R.A., SLOPER, J.C., de WARDENER, H.E.: Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. The Lancet 2, 363-366, 1968

SACHS, L.: Angewandte Statistik. Planung und Auswertung. Methoden und Modelle. 4. Auflage, Springer, Berlin 1974

SCHAINUCK, L.J., STRIKER, G.F., CUTLER, R.E., BENDITT, E.P.: Structural-functional correlations in renal disease. Part II: The correlations. Human. Pathol. 1, 631-641, 1970

SCHRADER, M., BÜRKLE, V.: Morphometrische Untersuchungen zur minimal proliferierenden interkapillären Glomerulonephritis mit und ohne nephrotisches Syndrom. Pathologe 4, 88-91, 1983

SITTE, H.: Morphometrische Untersuchungen an Zellen. In: Quantitative Methoden in der Morphologie. Hrsg. E.R. Weibel und H. Elias. Springer, Berlin 1967

STOLTE, H., ALT, J., SCHUREK, H.-J.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Differentialdiagnostik der Proteinurie. Klin. Wschr. 57, 1069-1079, 1979

STRIKER, G.E., SCHAINUCK, L.J., CUTLER, R.E., BENDITT, E.P.: Structural-functional correlations in renal disease. Part I: A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. Human. Pathol. 1, 615-630, 1970

THURAU, K., SCHNERMANN, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). Klin. Wschr. 43, 410-413, 1965

Lebenslauf

Am 11. Juli 1952 wurde ich, Renate Betzler, geb. Dresen, als Tochter des Konrad Dresen und seiner Ehefrau Else, geb. Diez, in Tuttlingen geboren.

Ich besuchte von 1959 bis 1963 die Grundschule und von 1963 bis zum Abitur 1971 das Gymnasium in Tuttlingen. Von November 1971 bis September 1972 arbeitete ich als Krankenpflegehelferin im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Reichenau und im Kreiskrankenhaus Tuttlingen.

Im Oktober 1972 begann ich ein Studium der Biologie an der Universität Konstanz und legte dort im Februar 1975 die Diplom-Vorprüfung ab. Nach dem Wintersemster 1975/76 exmatrikulierte ich mich und war anschließend als technische Assistentin am Institut für Immunologie der Universität Konstanz tätig.

Zum Wintersemester 1977/78 erhielt ich einen Studienplatz für Medizin an der Universität Tübingen. Ich legte im August 1978 das Physikum ab, im August 1979 den ersten Abschnitt und im August 1981 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Nach dem Praktischen Jahr am Kreiskrankenhaus Böblingen bestand ich das dritte Staatsexamen am 25. Oktober 1982.

Von Juni 1983 bis Januar 1984 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik der Krankenanstalten Konstanz. Seit Mai 1984 bin ich in der Abteilung für Anaesthesiologie des Kreiskrankenhauses Niebüll tätig.

Druck Köhler Tübingen